

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

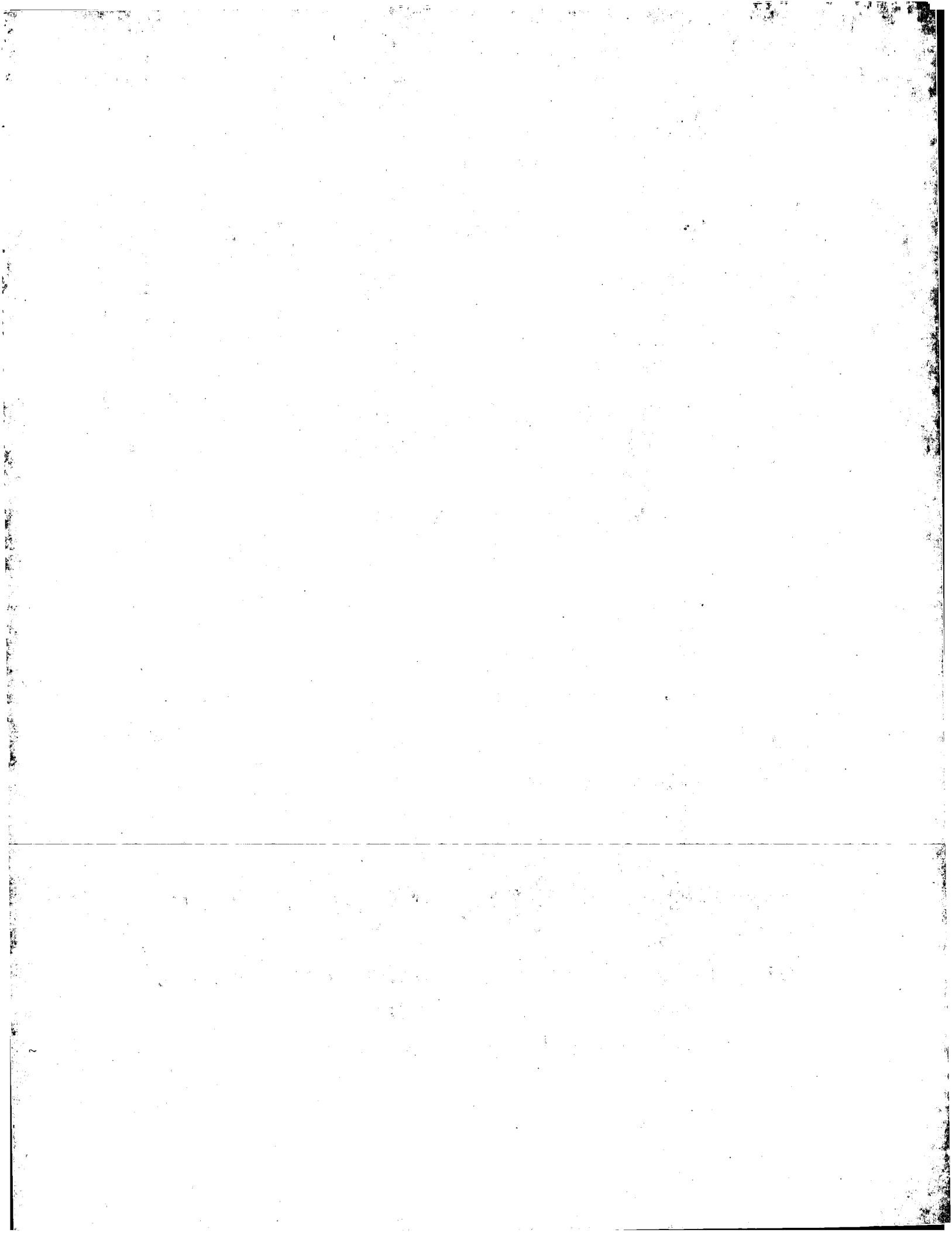
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



TRAEGERSYSTEME FUER ARZNEIMITTEL

Patent number: DE4120760
Publication date: 1993-03-04
Inventor: KREUTER JOERG PROF DR (DE); ZERBE HORST DR (DE); ZIMMER ANNETTE (DE)
Applicant: 3 M MEDICA GMBH (DE)
Classification:
- **International:** A61K9/14
- **european:** A61K9/51, A61K47/48W14B
Application number: DE19914120760 19910624
Priority number(s): DE19914120760 19910624

Also published as:

WO9300076 (A1)
 EP0591284 (A1)

Abstract of DE4120760

The invention relates to carrier systems for drugs, their preparation and their use. The carrier systems according to the invention exhibit spherical particles with a diameter of less than 1 μm, optionally in combination with an appropriate bioadhesive polymer. The carrier systems have an improved bioadhesiveness and a high loadability with drugs and are able to provide a stable, pharmaceutically active concentration of drugs at the site of action over a longer period of time.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



97F-2 19

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(10) DE 41 20 760 A 1

(51) Int. Cl. 5:

A 61 K 9/14

DE 41 20 760 A 1

- (21) Aktenzeichen: P 41 20 760.2
(22) Anmeldetag: 24. 6. 91
(43) Offenlegungstag: 4. 3. 93

(71) Anmelder:

3 M Medica GmbH, 4280 Borken, DE

(74) Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys.
Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Schmidt, J.,
Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte; Tremmel, H., Rechtsanw., 8000
München

(72) Erfinder:

Kreuter, Jörg, Prof. Dr., 6380 Bad Homburg, DE;
Zerbe, Horst, Dr., 4282 Velen, DE; Zimmer, Annette,
6000 Frankfurt, DE

(54) Trägersysteme für Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft Trägersysteme für Arzneimittel, ihre Herstellung und ihre Verwendung. Die erfindungsgemäßen Trägersysteme weisen sphärische Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 1 µm, gegebenenfalls in Kombination mit einem geeigneten bioadhäsiven Polymer auf. Die Trägersysteme weisen eine verbesserte Bioadhäsivität und eine hohe Beladbarkeit mit Arzneimitteln auf und sind in der Lage, eine über einen längeren Zeitraum stabile, pharmazeutisch wirksame Konzentration von Arzneimitteln am Wirkort bereitzustellen.

DE 41 20 760 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Trägersysteme für Arzneimittel, ihre Herstellung und ihre Verwendung.

Die therapeutische Wirkung eines Arzneimittels ist u. a. abhängig von der Konzentration des Arzneimittels am Wirkort über einen gewünschten Zeitraum. Aufgrund dieser Abhängigkeit spielen Faktoren, wie z. B. Verteilung, Verdünnung, Ausscheidung, Resorption oder Biotransformation, eine wichtige Rolle für die therapeutische Wirkung eines Arzneimittels. Diese Faktoren müssen insbesondere bei der Formulierung eines Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit für die Verbesserung der therapeutischen Wirkung eines Arzneimittels ist die Verwendung von Trägersystemen, wie z. B. viskose Lösungen, Salben, bioadhäsive Polymere oder sphärische Partikel (1-9). U.S. Patent 46 17 186 beschreibt z. B. ein kationisches Polymer ("GAFQUAT-234"), das bioadhäsive Eigenschaften aufweist und als Trägersystem für Arzneimittel zur Behandlung von Augenkrankheiten verwendet werden kann; außerdem soll dieses Polymer auch sphärische Partikel aus Albumin binden können, die ebenfalls Trägersysteme für Arzneimittel darstellen. Die Komplexe aus dem Polymer und dem Trägersystem sollen bioadhäsiv sein und die Arzneimittelfreigabe verlangsamen, allerdings sind hierzu keine Vergleichsdaten gegenüber dem Polymer allein angegeben. Ferner sind insbesondere kationische Polymere aufgrund ihrer toxikologischen Eigenschaften als problematisch anzusehen.

Lösungen, Salben und bestimmte Polymere zeichnen sich vor allem durch eine hohe Aufnahmekapazität des Arzneimittels aus. Lösungen weisen gegenüber Salben und Polymeren erhebliche Nachteile aufgrund schneller Verdünnung, Ausscheidung und Biotransformation des Arzneimittels auf, was zu einem raschen Unterschreiten der pharmazeutisch wirksamen Konzentration eines Arzneimittels am Wirkort führt. Salben weisen zum Beispiel bei der Applikation am Auge eine starke Einschränkung der Sehfähigkeit auf. Ein Nachteil der bekannten sphärischen Partikel als Trägersysteme ist vor allem die niedrige Aufnahmekapazität von Arzneimitteln, was ebenfalls zu niedrige Konzentrationen eines Arzneimittels am Wirkort zur Folge haben kann. Ein weiterer Nachteil von bekannten sphärischen Partikeln ist deren geringe Bioadhäsivität, die zu einer raschen Ausscheidung dieser Partikel führt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Trägersysteme für Arzneimittel bereitzustellen, die durch eine verbesserte Bioadhäsivität länger am Applikationsort verbleiben, eine hohe Beladbarkeit von Arzneimitteln aufweisen und eine über den gewünschten Zeitraum stabile Konzentration von Arzneimitteln am Wirkort bereitstellen, um die therapeutische Wirkung von Arzneimitteln zu verbessern.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Patentansprüche gelöst.

In einer ersten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße Trägersystem sphärische Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 1 µm, vorzugsweise kleiner als 500 nm, besonders bevorzugt 100 nm bis 300 nm auf. Derartige Partikel werden nachstehend auch als Nanopartikel bezeichnet. Unter "Partikelgröße" wird dabei jeweils der mittlere Durchmesser der Partikel verstanden.

Nanopartikel als Trägersystem für Arzneimittel weisen gegenüber den bekannten Mikropartikeln mit einem Durchmesser von mindestens 1 µm verschiedene Vorteile auf. Die Nanopartikel lassen sich besser in einer Flüssigkeit verteilen, da keine signifikante Sedimentation der Partikel auftritt. Zur Dispersion der Partikel ist in der Regel keine Zugabe von oberflächenaktiven Hilfsstoffen erforderlich. Die Nanopartikel können auch als Arzneistoffträger in Inhalationsaerosolen verwendet werden. Die Nanopartikel haben eine größere spezifische Oberfläche und somit eine höhere Aufnahmekapazität, und ermöglichen dadurch bei Verwendung als Trägersystem eine verstärkte Wirkung eines Arzneimittels.

Die erfindungsgemäßen sphärischen Partikel enthalten vorzugsweise mindestens ein synthetisches, halbsynthetisches und/oder natürliches Biopolymer, besonders bevorzugt ein Polypeptid, wie z. B. Albumin oder Gelatine. Funktionale Gruppen des Biopolymers, wie z. B. -NH₂, -CO₂H, -COH oder -SH, ermöglichen kovalente Bindungen mit einer Vielzahl von Arzneimitteln.

Die erfindungsgemäßen sphärischen Partikel können sowohl hydrophobe als auch hydrophile Arzneimittel aufnehmen, wobei sich die Beladbarkeit im allgemeinen nach dem Arzneistoff richtet, z. B. 15 Gew.-% Pilocarpin bezogen auf die sphärischen Partikel, und das Gewichtsverhältnis Partikel zu Arzneistoff bis 1:1 betragen kann.

Die sphärischen Partikel sind nicht-toxisch, durch lysosomale Enzyme abbaubar, biologisch verträglich, physikalisch und chemisch stabil und weisen keine relevanten antigenen Eigenschaften auf.

Ferner weisen die erfindungsgemäßen sphärischen Partikel eine regulierbare Abgaberate von Arzneimitteln auf und werden schnell ausgeschieden.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform des Trägersystems umfaßt sphärische Partikel mit einem Durchmesser von mindestens 1 nm und weniger als 1 mm, d. h. Mikro- und Nanopartikel, in Kombination mit mindestens einem bioadhäsiven Polymer, wie z. B. Pektine (Polygalacturonsäure), Mucopolysaccharide (Hyaluronsäure, Mucin) oder nichttoxische Lektine. Ein derartiges Trägersystem wird nachstehend auch als Partikel/Polymer-Trägersystem bezeichnet. Nicht bei allen im Stand der Technik bekannten bioadhäsiven Polymeren tritt bei Verwendung als Trägersystem in Verbindung mit sphärischen Partikeln notwendigerweise ein synergistischer Effekt auf. Bevorzugt ist die Verwendung von Polysacchariden, Polyacrylaten, Alginaten, Polyvinylalkohol, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon und Lektinen. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Methylcellulose 400, Natriumcarboxymethylcellulose, Carbopol 941, Hydroxypropylmethylcellulose, Hyaluronsäure, Natriumalginat MV, Mucin und Polycarbophil.

Die bioadhäsiven Polymere weisen vorzugsweise eine Viskosität von $4 \cdot 10^{-3}$ bis $100 \cdot 10^{-3}$ Pas auf, wobei die verzögerte Wirkstoffabgabe bei höherer Viskosität verbessert ist. Im allgemeinen ist eine höhere Viskosität der Polymere vorteilhaft. Allerdings ist die Viskositätserhöhung, z. B. bei der Anwendung am Auge, aus praktischen Gründen beschränkt. Das Gewichtsverhältnis von sphärischen Partikeln zu bioadhäsivem Polymeren hängt u. a. von dem verwendeten Polymer ab und kann beispielsweise 2:1 bis 2:1 betragen.

Die Vorteile von Partikel/Polymer-Trägersystemen für Arzneimittel gegenüber reinen Partikel-Trägersystemen sind einerseits eine erhöhte Aufnahmekapazität aufgrund einer erhöhten Adsorption der Arzneimittelmoleküle, und andererseits eine geringere erforderliche Dosis des Arzneimittels aufgrund einer verlängerten Wirkung des Arzneimittels und somit eine geringere Belastung für den Patienten.

Die bioadhäsive Wirkung der Polymere beruht wahrscheinlich auf intermolekularen Wechselwirkungen, wie z. B. ionische Wechselwirkungen, van der Waals'-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder "molecular entanglement" des Polymers mit Oberflächenbestandteilen, wie z. B. Proteinen oder Lipiden, von mukosen Oberflächen oder auf anderen physikalischen Phänomenen, wie z. B. Kapillarwirkung oder Viskosität.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine Zusammensetzung, die mindestens eines der vorstehenden Trägersysteme, ein Arzneimittel und gegebenenfalls einen weiteren pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

Das Gewichtsverhältnis von Arzneimittel zu Trägersystem liegt üblicherweise im Bereich von 100:1 bis 1:1000, vorzugsweise 10:1 bis 1:10 und besonders bevorzugt 2:1 bis 1:2 oder 2:1 bis 1:1.

Die erfindungsgemäße Herstellung der sphärischen Partikel kann durch mehrere alternative Verfahren erfolgen. Geeignete Verfahren sind die Desolvatation des als Ausgangsmaterial verwendeten Biopolymers durch wasserentziehende Verbindungen, wie z. B. Alkohole oder Natrium-/Ammoniumsulfat, die thermische Denaturierung des Biopolymers durch Erhitzen auf 95°C bis 195°C, die Umsetzung des Biopolymers mit einem Kupplungsreagenz und/oder die Umsetzung des Biopolymers mit einer Verbindung ("Härtemittel"), die zwei oder mehrere funktionale Gruppen, wie z. B. Glutaraldehyd, aufweist.

Die erhaltenen sphärischen Partikel werden in einer Konzentration von bis zu 10% (w/v) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Wasser, suspendiert.

Die Größe, wie der Durchmesser der sphärischen Partikel kann durch Variation geeigneter Parameter, wie z. B. Temperatur, Konzentration des Biopolymers, Konzentration des Härtemittels oder Wahl des wasserentziehenden Mittels (z. B. absoluter Alkohol statt Salze), oder durch weitere geeignete Verfahrensschritte, wie z. B. Ultraschallbehandlung der Partikel, optimiert werden. Ferner können die sphärischen Partikel auch chromatographisch über eine geeignete Säule (z. B. Gelfiltration) gereinigt werden. Für die Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der sphärischen Partikel umfaßt die Zugabe von 100%igen Ethanol zu einer Lösung von 0,25 bis 1,5% (w/v) eines Polypeptides, vorzugsweise weniger als 1,25% (w/v) des Polypeptides, in destilliertem Wasser, wobei das Mischungsverhältnis von Ethanol:Polypeptidlösung >1:1 bis 2:1 beträgt. Nach Einsetzen der Polypeptid-Desolvatation werden zu diesem Gemisch 0,01 bis 1% (v/v) 25%iger Glutaraldehyd gegeben. Nach etwa 1 Stunde wird eine entsprechende Menge einer 12% (w/v) Natriummetabisulfit-Lösung zugegeben, um das überschüssige Glutaraldehyd zu zersetzen. Nach etwa 3 Stunden wird das Ethanol abgezogen und die erhaltene Partikelsuspension säulenchromatographisch gereinigt. Die Partikel-enthaltende Fraktion wird anschließend unter Zugabe von Glucose lyophilisiert.

Bei der Herstellung der sphärischen Partikel werden inter- und intramolekulare Bindungen, wie z. B. kovalente Bindungen, oder Wechselwirkungen, wie z. B. hydrophobe Wechselwirkungen, mit bestimmten funktionalen Gruppen des Biopolymers, wie z. B. -NH₂, -CO₂H, -COH, -SH oder Phenylgruppen, erzeugt.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Partikel/Polymer-Trägersysteme umfaßt das Mischen von mindestens einem geeigneten bioadhäsiven Polymer mit einer Suspension von sphärischen Partikeln. Hierbei können die sphärischen Partikel nach dem vorstehend aufgeführten, erforderlichen Verfahren oder nach im Stand der Technik bekannten Verfahren (10-12) hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Zusammensetzung aus Arzneimittel und Trägersystem umfaßt die Adsorption bzw. Inkorporation eines Arzneimittels in oder an die sphärischen Partikel und kann gleichzeitig während der Herstellung des Trägersystems durch Zugabe einer geeigneten Arzneimittellösung oder sequentiell durch Zugabe einer Suspension von sphärischen Partikeln zu einer geeigneten Arzneimittellösung erfolgen. Ferner umfaßt die Herstellung gegebenenfalls auch die Zugabe von 0,1 bis 2% eines oberflächenaktiven Hilfsstoffes.

Der Beladungsprozeß des Trägersystems mit einem Arzneimittel beruht wahrscheinlich auf einer Bindung der Arzneimittelmoleküle mit dem Trägersystem, in dem diese Moleküle durch intermolekulare Wechselwirkungen, wie z. B. Wasserstoffbrückenbindung, mit bestimmten Gruppen des Biopolymers, wie z. B. -NH₂, -OH, -COOH oder -SH, komplexiert werden.

Das erfindungsgemäße Trägersystem kann eine Vielzahl von Arzneimitteln, wie Antiasthmatika, Analgetika, Antitussiva, Bronchialdilatoren, Narkotika, Mykotika, Antibiotika, fungizide Mittel, Tuberkulosemittel, Steroide, Antitumormittel, Parasympatomimetika, fibrinolytische Mittel, immununterdrückende Mittel etc., aufnehmen.

Die mit einem Arzneimittel beladenen, erfindungsgemäßen Trägersysteme können intraartikulär, kutan, subkutan, intramuskulär, intravenös, intraarteriell, intravaginal, rektal, oral, nasal und okular verabreicht werden. Die mit einem Arzneimittel beladenen Partikel/Polymer-Trägersysteme werden bevorzugt auf mukosen Oberflächen von Säugern, einschließlich Mensch, appliziert.

Eine bevorzugte Verwendung umfaßt die Formulierung einer Zusammensetzung von Trägersystemen und Arzneimitteln, die zur Behandlung von Augenkrankheiten, wie z. B. Glaukom, Entzündungen, Infektionen und allergische Reaktionen, verabreicht wird.

Bei der Wahl der Partikelgröße spielt die beabsichtigte Verwendung eine wichtige Rolle. Zum Beispiel sind Trägersysteme, die sphärische Partikel mit einem Durchmesser von größer als 25 µm enthalten, für eine Verwendung am Auge wegen des Schmerzempfindens ungeeignet. Die Untergrenze der Partikelgröße ist im wesentlichen nicht durch die Verwendung beschränkt, allerdings lassen sich Partikel mit einem Durchmesser <10 nm nur schwer herstellen. Darüberhinaus führen Partikel mit einem Durchmesser <10 nm z. B. zu einer raschen Anschwemmung am Auge oder zu einer Exhalation bei der Verwendung als Inhalationsaerosol.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung der miotischen Aktivität einer Albumin-Nanopartikel enthaltenden Pilocarpin-Zusammensetzung gegen die Zeit mit einer 2%igen Pilocarpinlösung als Kontrolle.

Fig. 2 eine schematische Darstellung der miotischen Aktivität einer Nanopartikel/Mucin/Pilocarpin-Zusammensetzung (Gewichtsverhältnis 1:1,25:1) gegen die Zeit mit einer Mucin/Pilocarpin-Zusammensetzung (Gewichtsverhältnis 1,25:1) als Kontrolle, und

Fig. 3 und 4 schematische Darstellungen des intraokularen Druckes (mm Hg) einer 2%igen Pilocarpinlösung, einer Mikropartikel/Pilocarpin-Zusammensetzung und einer Nanopartikel/Mucin/Pilocarpin-Zusammensetzung gegen die Zeit, wobei die zeitliche Änderung des Druckes ohne Zugabe eines Arzneimittels als Basislinie definiert wird.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1: Albumin-Nanopartikel/Pilocarpin-Zusammensetzung

A) Herstellung der Albumin-Nanopartikeln

500 mg Rinderserumalbumin werden in 40 ml destilliertem Wasser gelöst und 100%iger Ethanol wird langsam unter Rühren zugetropft. Nach der Zugabe von etwa 60 ml 100%igem Ethanol kann die Desolvatation des Rinderserumalbumins durch Auftreten eines bläulichen Schimmers des Gemisches beobachtet werden. Zu dem 20 Gemisch werden 0,1 ml 25%iger Glutaraldehyd unter Rühren zugegeben und danach etwa 3 Stunden gerührt. Das überschüssige Glutaraldehyd wird durch Zugabe von 1 ml 12%iger Natriummetabisulfatlösung zersetzt. Nach weiteren 3 Stunden Rühren wird der Ethanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird chromatographisch über einer Sephadex S-1000-Säule (Pharmacia) gereinigt. Die erhaltene Partikelsuspension wird durch Zugabe von Glucose etwa 16 Stunden lyophilisiert. Der Partikeldurchmesser beträgt bei diesem Verfahren 100 25 bis 200 nm (gemessen durch Partikelmeßgerät BI-90, Brook Haven Instruments).

B) Aufnahme von Pilocarpin

20 mg/ml der Nanopartikel werden zu einer 2%igen Pilocarpin-Nitratlösung (enthaltend 1,2% Pluronik F68, 30 1% Natriumsulfat, Phosphat-gepuffert, pH 7) und das Gemisch wird zur Gleichgewichtseinstellung unter Rühren equilibriert. Das Gemisch wird danach durch Ultrafiltration filtriert und die Menge des freien Pilocarpins wird spektroskopisch bestimmt. Die Menge aufgenommenen Pilocarpins beträgt 11,8 mg/100 mg Träger. Die aufgenommene Menge Pilocarpins beträgt bei Partikeln mit einem Durchmesser von 1 – 2 µm nur 5,8 mg/ 100 mg Träger.

C) Bestimmung der miotischen Aktivität

Die Bestimmung der miotischen Aktivität wird mit männlichen Neuseeland-Albinokaninchen durchgeführt. Jedes Experiment wird mit 5 Kaninchen und einer Dosis von 50 µl Nanopartikel/Pilocarpin-Zusammensetzung 40 durchgeführt. Die Messungen des Pupillendurchmessers werden unter konstanten Lichtbedingungen mit einem Mikrometer, das sich in einem feststehenden Abstand vor den Augen des Kaninchens befindet, ausgeführt. Die Ergebnisse sind graphisch in Fig. 1 dargestellt. Die Wirkungsdauer von Pilocarpin erhöht sich um bis zu 14%, wobei die Halbwertzeit ($t_{1/2}$) sich um bis zu 19% verlängert. Die Halbwertszeit ist definiert als der Zeitpunkt, bei dem die Miosis die Hälfte des maximalen Wertes aufweist.

Beispiel 2: Nanopartikel/Mucin/Pilocarpin-Zusammensetzung

A) Herstellung der Rinderserumalbumin/Mucin-Zusammensetzung

50 Die in Beispiel 1A beschriebenen Nanopartikel werden in einem geeigneten Puffer, pH7, suspendiert und 2,5% oder 4,5% Mucin zugegeben, wobei Lösungen mit Viskositäten von $4 - 7 \cdot 10^{-3}$ Pas bzw. $13 - 17 \cdot 10^{-3}$ Pas erhalten werden.

B) Aufnahme von Pilocarpin

55 Die Nanopartikel-Zusammensetzung wird, wie in Beispiel 1B beschrieben, in einer 2%igen Pilocarpinlösung suspendiert und danach Mucin zugegeben.

C) Bestimmung der miotischen Aktivität

60 Die Bestimmung der miotischen Aktivität wird, wie in Beispiel 1C beschrieben, durchgeführt. Die Ergebnisse sind graphisch in Fig. 2 und in Tabelle I dargestellt. Die Wirkung von Pilocarpin (Pilo.) verlängert sich um bis zu 90 min (Dauer der Wirkung (min)), wobei sich die Halbwertzeit ($t_{1/2}$) um bis zu 62% erhöht. Die Wirkung von Pilocarpin ist direkt proportional zur Miosis.

Tabelle I

Trägersystem	Meßzeitpunkt ^{a)} [min]	I max ^{b)} [mm]	Dauer [min]	AUC ^{c)}	t _{1/2} [min]	
Mucin 2,5% Micropartikel 2% Pilo. 2%	30	2,66	300	386,40	130	
Mucin 2,5% Pilo. 2% Referenz	30	2,40	210	230,74	97	
Mucin 2,5% Nanopartikel 2% Pilo. 2%	15	4,26	300	631,95	155	10
Mucin 2,5% Pilo. 2% Referenz	30	3,68	210	394,53	122	
Mucin 4,5% Micropartikel 4% Pilo. 2%	30	3,08	300	425,25	135	
Mucin 4,5% Nanopartikel 4% Pilo. 2%	30	4,15	300	629,74	157	

^{a)} Zeitpunkt der maximalen Verengung der Pupille^{b)} maximale Verengung der Pupille^{c)} "area under the curve" (Integral der Wirkungszeitkurve)

D) Bestimmung des intraokularen Druckes (Betamethason-Modell)

13 männlichen Neuseeland-Albinokaninchen werden 0,8 ml Betamethason subconjunktival in das rechte Auge injiziert. Die Injektionen werden wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen ausgeführt. Nach drei Wochen wird die Hypertonie des Auges stabil. Danach werden 50 µl einer Partikel/Pilocarpin-Zusammensetzung bzw. Partikel/Mucin/Pilocarpin-Zusammensetzung in den Bindehautsack eingeträufelt und anschließend wird der intraokulare Druck gemessen. Die Ergebnisse sind graphisch in Fig. 3 und 4, sowie in Tabelle II dargestellt. Die Wirkungszeitkurve und somit die Bioverfügbarkeit von Pilocarpin erhöht sich um bis zu 220% bezogen auf eine 2% Pilocarpinlösung. Die Bioverfügbarkeit ist definiert als die Fraktion eines Arzneimittels, die im Meßkompartiment bezogen auf die Dosis bestimmt wird, wobei eine direkte Korrelation zwischen Konzentration und Wirkung des Arzneimittels besteht. Die Wirkung von Pilocarpin verlängert sich um bis zu 100% (Dauer der Wirkung (h)).

Tabelle II

Präparation	Dauer [h]	AUC [cm ²]	Bioverfügbarkeit [%]	
Pilocarpin 2% Referenz	3,5	19,03	100,0	
Pilocarpin 2% Nanopartikel 2%	5,5	20,28	205,26	40
Mucin 4,5% Mikropartikel 4% Pilo. 2%	7,0	31,53	319,12	

Beispiel 3: Aufnahme von Hydrocortison in Nanopartikel

Nanopartikel, wie in Beispiel 1A beschrieben, werden in Wasser suspendiert und zu einer gesättigten Lösung von Hydrocortison in Ethanol (13,33 mg/ml) gegeben. Das Gemisch wird durch einen 10 nm Filter ultrafiltriert, wobei die Hydrocortison-adsorbierten Nanopartikel zurückbleiben. Das im Filtrat enthaltene Hydrocortison wird anschließend spektroskopisch bei 247 nm bestimmt. Die Nanopartikel enthalten 6,81% Hydrocortison. Die aufgenommene Menge von Hydrocortison in Partikel mit einem Durchmesser von 0,8 – 1,5 µm beträgt 4,02%.

Literatur:

- [1] U.S. Patent 46 17 186;
- [2] Robinson, J. R. et al. (1984), 231 – 236 in: Recent advances in glaucoma, eds. Ticho et al., Elsevier Science Publishers B. V.;
- [3] Ch'ng, H. S. et al. (1985), J. Pharm. Science 74 (4), 399 – 405;
- [4] Park, K. et al. (1984), Int. J. Pharmaceutics 19, 107 – 127;
- [5] Langer, M. A. et al. (1985), J. Pharm. Science 74 (4), 406 – 411;
- [6] Wood, R. W. et al. (1985), Int. J. Pharmaceutics 23, 175 – 183;
- [7] U. S. Patent 4671 954;
- [8] U. S. Patent 45 82 719;
- [9] Lehr et al. (1989), Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 16, 418 – 419;
- [10] U. S. Patent 41 07 288;
- [11] Knop, G. et al. (1974), Nuklearmedizinisches Symposium in Reinhardtsbrunn DDR, 315 – 319;
- [12] Widder, K. et al. (1979), J. Pharm. Sci. 68, 79 – 82.

Patentansprüche

1. Trägersystem für Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem sphärische Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 1 µm aufweist.
2. Trägersystem nach Anspruch 1, wobei die sphärischen Partikel einen Durchmesser kleiner als 500 nm aufweisen.
3. Trägersystem nach Anspruch 1, wobei die sphärischen Partikel einen Durchmesser von 100 bis 300 nm aufweisen.
4. Trägersystem für Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem sphärische Partikel mit einem Durchmesser von mindestens 1 nm und weniger als 1 mm und mindestens ein bioadhäsiges Polymer aufweist.
5. Trägersystem nach Anspruch 4, wobei das bioadhäsiges Polymer eine Viskosität von $4 \cdot 10^{-3}$ bis $100 \cdot 10^{-3}$ Pas aufweist.
6. Trägersystem nach Anspruch 4 oder 5, wobei das bioadhäsiges Polymer neutral oder anionisch ist.
7. Trägersystem nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei das bioadhäsiges Polymer ein Polysaccharid, Polyacrylat, Alginat, Polyvinylalkohol, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon oder Lektin ist.
8. Trägersystem nach einem der Ansprüche 4 bis 7, wobei das bioadhäsiges Polymer Methylcellulose 400, Natriumcarboxymethylcellulose, Carbopol® 941, Hydroxypropylmethylcellulose, Hyaluronsäure, Natrium-alginat MV, Mucin oder Polycarbophil ist.
9. Trägersystem nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die sphärischen Partikel aus mindestens einem synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Biopolymer bestehen.
10. Trägersystem nach Anspruch 9, wobei das Biopolymer das Protein Albumin ist.
11. Zusammensetzung, bestehend aus einem Trägersystem gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und einem Arzneimittel.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Gewichtsverhältnis von Arzneimittel zu Trägersystem im Bereich von 100:1 bis 1:100 liegt.
13. Verfahren zur Herstellung eines Trägersystems gemäß der Ansprüche 1 oder 3, gekennzeichnet durch mindestens einen der folgenden Verfahrensschritte bei der Herstellung der sphärischen Partikel:
 - A) Desolvatation eines synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Biopolymers,
 - B) thermische Denaturierung eines synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Biopolymers,
 - C) Umsetzung eines synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Biopolymers mit einem Kuppelungsreagenz, und/oder
 - D) Umsetzung eines synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Biopolymers mit einer Verbindung, die zwei oder mehrere funktionale Gruppen enthält.
14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Verbindung von Schritt (D) Glutaraldehyd ist.
15. Verfahren zur Herstellung eines Trägersystems gemäß einem der Ansprüche 3 bis 10, gekennzeichnet durch mindestens einen der Verfahrensschritte (A) bis (D) gemäß Anspruch 13 und das Vermischen der gebildeten sphärischen Partikel mit mindestens einem bioadhäsvien Polymer.
16. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß der Ansprüche 11 oder 12, gekennzeichnet durch die Zugabe einer geeigneten Arzneimittellösung
 - A) während der Herstellung des Trägersystems gemäß dem Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, und/oder
 - B) nach der Herstellung des Trägersystems gemäß dem Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

50

55

60

65

Fig. 1

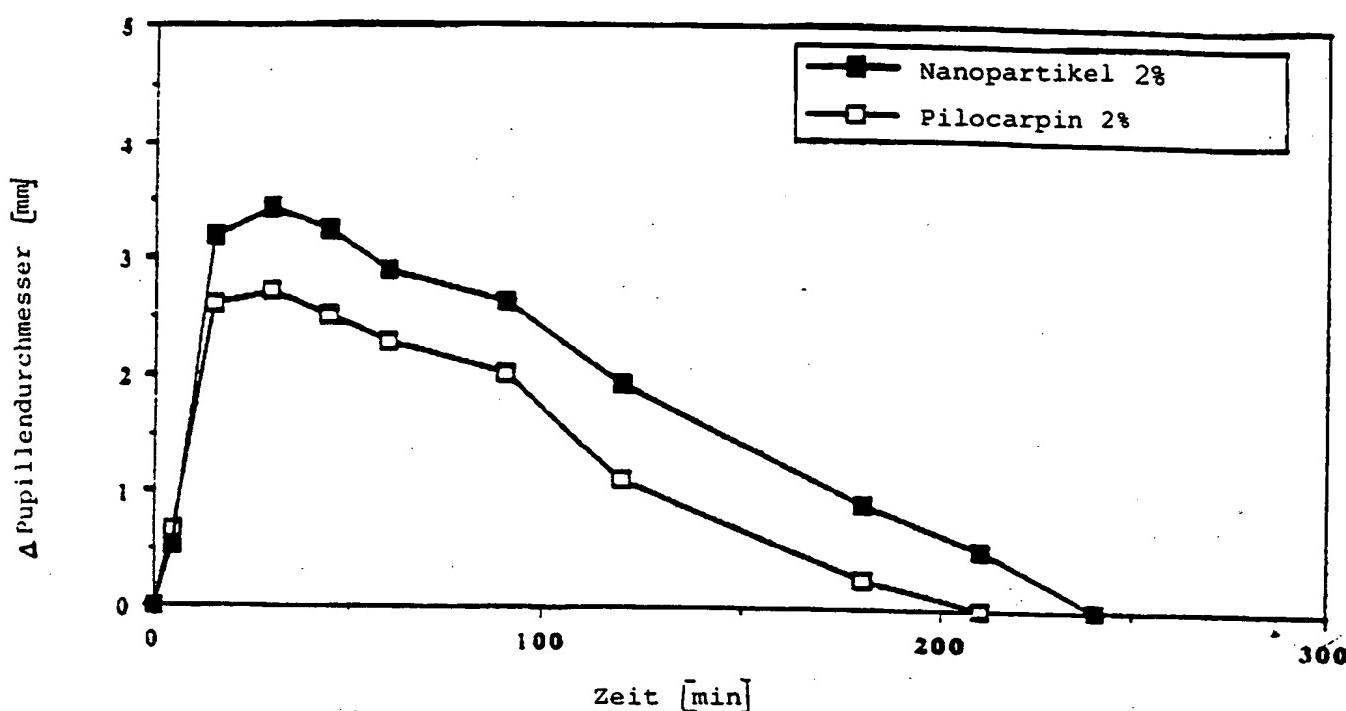


Fig. 2

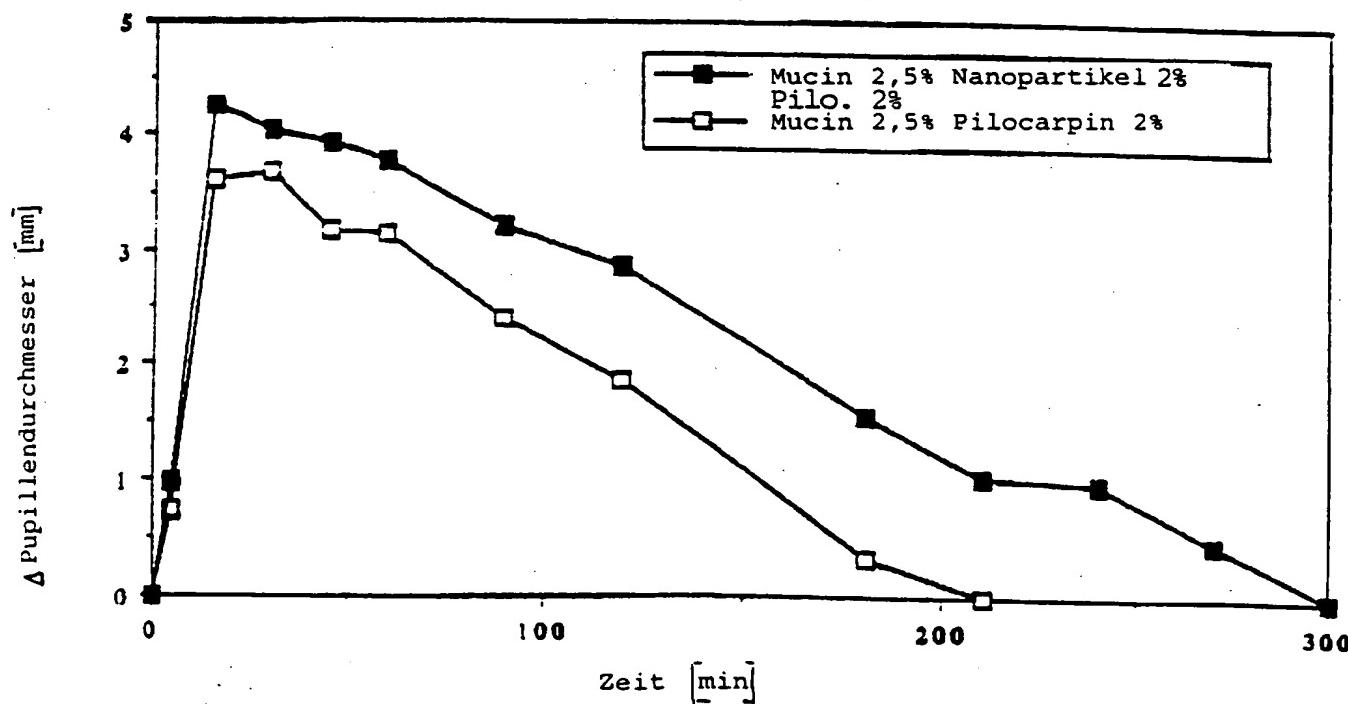


Fig. 3

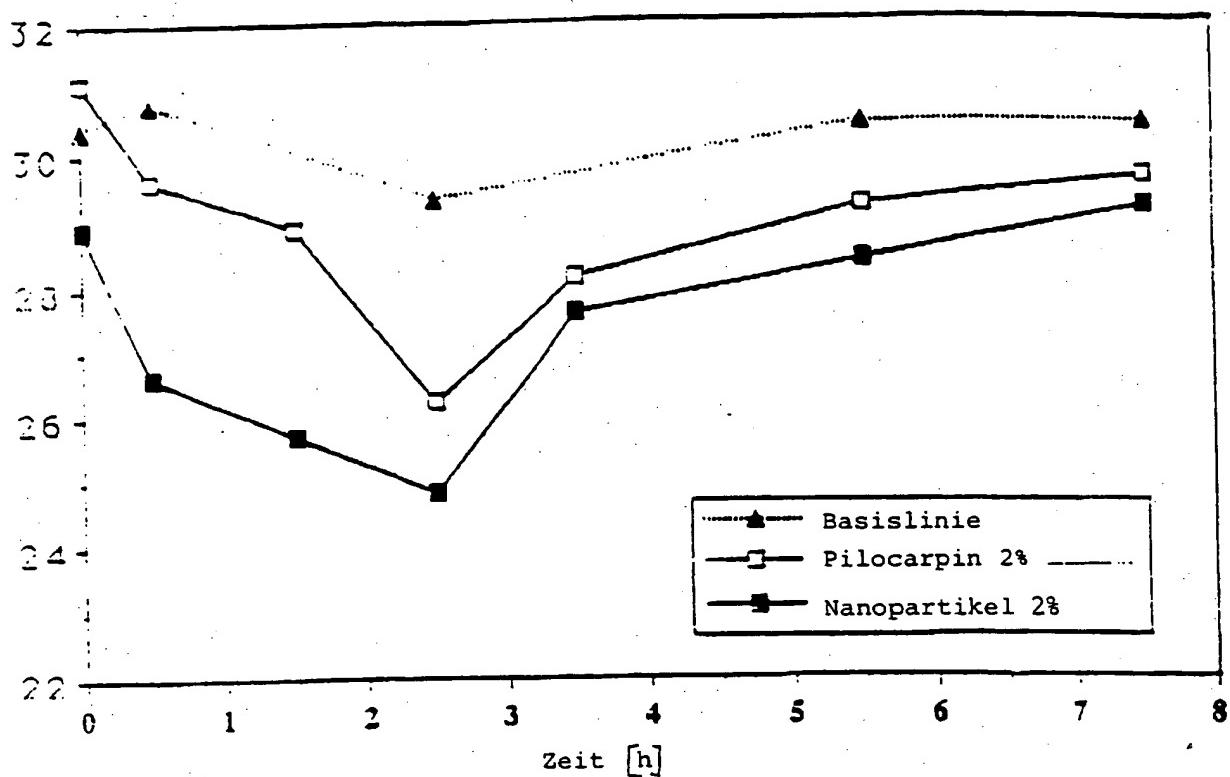


Fig. 4

